

REC'D 10 AUG 2004

WIPO PCT

LV 04/00005



LATVIJAS REPUBLIKAS PATENTU VALDE
Patent Office of the Republic of Latvia

Best Available Copy

APLIECĪBA
Certificate

Pieteikuma Nr.
Application No. **P - 03 - 88**

Apliecinām, ka šeit pievienotie dokumenti ir nākamajā lapā aprakstītā Latvijas Republikas Patentu valdē iesniegtā pieteikuma dokumentu precīzas kopijas:

We hereby certify that the attached documents are true copies from the documents of application described on the following page, as originally filed with the Patent Office of the Republic of Latvia

Latvijas Republikas Patentu valdes direktora uzdevumā
For the Director of the Patent Office of the Republic of Latvia



M. Strautzele
Valsts reģistru un dokumentācijas departamenta direktore
Director of Department of State Registers & Documentation

Rīgā, 2004. gada 16. jūlijā

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

LATVIJAS REPUBLIKAS PATENTU VALDE

Rīga, Cīriādes iela 7(70)

✉ Pasta adrese:

a/k 824, Rīga, LV 1010 Latvija

Telefons: 7027819

Fax +371 7027690

APLIECĪBAS 2. LAPA

Sheet 2 of the Certificate

IZRAKSTS NO REĢISTRA

Extract of Register

Mūsu šifrs

P-03-88

Mūsu datums

04.08.2003

(21) Pieteikuma numurs:
Application number:

P-03-88

(22) Pieteikuma datums:
Date of filing :

2003. gada 04. augusta

(71) Pieteicējs(i):
Applicant(s):

**Publiskā akciju sabiedrība "GRINDEKS"; Krustpils iela 53,
Rīga LV-1057, LV**

(54) Izgudrojuma nosaukums:
Title of the invention:

**3-(2,2,2-Trimetilhidrazīni)proplonāta prolongētas iedarbības
sāļi, to iegūšanas paņēmieni un farmaceutiskās
kompozīcijas uz to bāzes**

IZRAKSTA BEIGAS

End of Extract



SAŅEMŠANAS DATUMS	SAŅEMŠANAS Nr. <i>P-03-88</i>	[21] PIETEIKUMA Nr.
[22] PIETEIKUMA DATUMS	[51] ISK INDEKSI	TRŪKSTOŠO DOK. SAŅEMŠANAS DATUMS PAPILDINĀJUMU SAŅEMŠANAS DATUMS

**LATVIJAS REPUBLIKAS
PATENTU VALDEI**

Citadeles iela 7 / 70, Rīga
Pasta adrese:
a/k 824, Rīga, LV-1010, Latvija
Tālr.: +371 7027676
Fakss: +371 7027690

IESNIEGUMS
PAR PATENTA PIEŠKIRŠANU
IZGUDROJUMAM

PATENT
APPLICATION

PIETEIKUMA ŠIFRS
(JA VĒLAMS)

[PG/PT-MILD-2]

[54] UZ PIEVIENOTO DOKUMENTU PAMATA LŪDZU PIEŠKIRT PATENTU IZGUDROJUMAM AR NOSAUKUMU

3-(2,2,2-Trimetilhidrazīnīj)propionāta prolongētas iedarbības sāļi, to iegūšanas
paņēmiens un farmaceitiskās kompozīcijas uz to bāzes.

[71] IZGUDROJUMA PIETEICĒJS / PIETEICĒJI (PAREDZAMĀIS PATENTA ĪPAŠNIEKS / ĪPAŠNIEKI)
(JURIDISKĀM PERS. – UZNĒMUMA NOSAUKUMS; FIZISKĀM PERS. – Vārds, Uzvārds)
Publiskā akciju sabiedrība "Grindeks"

DZĪVES / ATRAŠANĀS VIETA, VALSTS (KODS)

**Krustpils 53, Rīga, LV-1057,
Latvija, LV**

LŪDZU NOTEIKT IZGUDROJUMA PRIORITĀTI

☐ KONVENCIJAS PRIORITĀTE

[31] DOK. Nr.

[33] VALSTS (KODS)

[32] DATUMS

☐ IZSTĀDES PRIORITĀTE; DOKUMENTA VEIDS

[23] DATUMS

[72] IZGUDROTĀJS / IZGUDROTĀJI
(Vārds, Uzvārds)
Ivars Kalviņš

DZĪVES VIETA, VALSTS (KODS)

**Lībiešu iela 25, Ikšķile, Latvija
(LV)**

Anatolijs Birmans

**Ozolciema iela 46/3-15, Rīga,
Latvija (LV)**

IZGUDROJUMA APRAKSTS

3-(2,2,2-Trimetilhidrazīnij)propionāta prolongētas iedarbības sāļi, to iegūšanas paņēmieni un farmaceitiskās kompozīcijas uz to bāzes.

5 Izgudrojums attiecas uz 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta prolongētas iedarbības farmaceitisko kompozīciju ražošanai piemērotiem sāļiem ar kopējo formulu, $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, kur X^- ir skābju anjons, kas izvēlēts no grupas, kas sastāv no monoaizvietotas fumārskābes, monoaizvietotas fosforskābes, monoaizvietotas skābeņskābes, monoaizvietotas maleīnskābes un mono un/vai divaizvietotas galaktārskābes, pamoīkskābes un orotskābes.

10 Šis izgudrojums attiecas arī uz šādu sāļu iegūšanas paņēmieni un uz prolongētas iedarbības farmaceitiskajām kompozīcijām, kas satur šos sāļus.

3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija) propionāts ir atklāts ASV patentā Nr.4481218.

15 Ir labi zināms, ka 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāts tā dihidrāta formā (šī viela pazīstama ar starptautisko nepatentēto nosaukumu Meldonium), tiek plaši lietots kā viela, kas regulē karnitīna un gamma-butirotetāna koncentrāciju attiecības organismā un tādējādi arī tauksābju beta-oksidācijas ātrumu (*Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect.. Review. // Trends Cardiovasc.Med. – 2002. – Vol. 12, N.6. – P. 275-279. Rupp H., Zarain-Herzberg A., Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure // Herz, 2002. – Vol. 27, N.7. – P. 621-636. Mildronate, Met-88. Drugs Fut. 2001, 26(1), p.82).*

20 Pateicoties šīm īpašībām, Meldonium (ar reģistrētu preču zīmi „MILDRONĀTS® MILDRONATE®, МИЛДРОНАТ®”) tiek plaši lietots medicīnā kā antiīšēmisks un stressprotektīvs līdzeklis pie dažādām sirds asinsvadu saslimšanām un citām patoloģijām, kas saistītas ar audu išēmizāciju. (P.C.Карпов, О.А.Кошельская, А.В.Врублевский, А.А.Соколов, А.Т.Тепляков, И.Скарда, В.Дзерве, Д.Клинцаре, А.Витолс, У.Калниньш, И.Калвиньш, Л.Матвея, Д.Урбане. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у 25 больных ишемической болезнью сердца. Кардиология, 2000 , Vol.6, - P.69-74.)

(angliski: R.S.Karpov, O.A.Koshelskaya, A.V.Vrublevsky, A.A.Sokolov, A.T.Teplyakov, I.Skarda, V.Dzerve, D.Klintsare, A.Vitols, I.Kalvinsh, L.Matveyeva, D.Urbane. Clinical efficacy and safety of Mildronate in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure. Kardiologiya, 2000, Vol.6, - P.69-74.).

5 Tomēr viens no galvenajiem no Meldoniuma trūkumiem ir tas, ka to klīnikā jālieto 2-4 reizes dienā, jo tā pusizvadīšanās laiks cilvēkiem ir 4-10 stundas (V.Dzērve. Mildronāts. PAS "Grindeks", 1999, 12. lpp., kaut arī eksperimentos ar žurkām tas ir lielāks (K.Yoshisue, Y.Yamomoto, K.Yoshida, M.saeki, Y.Minami, Y.Esumi, Y.Kawaguchi. Pharmacokinetics and biological fate of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate dihydrate (MET-88), a novel cardioprotective agent, in rats. Drug Metabolism and Disposition, vol.28, No6, 687-694). М.Д. Матковский. Лекарственные средства 14-ое изд. том.2, стр.168).

10 Tā kā Meldoniuma kristālhidrāts nav piemērots perorālai ievadīšanai vienreiz dienā, tad šī izgudrojuma mērķis bija atrast Meldoniuma citas farmakoloģiski
15 akceptējamās savienojumu formas, kuras būtu piemērotas ievadīšanai vienreiz dienā. Ir zināms, ka aminoskābju betaīnu sāļi parasti ir vielas, kas labi šķīst ūdenī. Tāpēc to iegūšanai izvēloties farmakoloģiski akceptējamās skābes, šo sāļu uzsūkšanās un izvadīšanās farmakokinētiskajām un farmakokinētika un bioloģiskā iedarbība parasti īpaši neatšķiras no to veidojošā izejas savienojuma iedarbības.

20 Arī vairumam no Meldoniuma sāļiem to farmakokinētiskās īpašības praktiski neatšķiras no Meldoniuma dihidrātam aprakstītajām. Līdz ar to šo sāļu lietošanai farmaceitisko kompozīciju izgatavošanai nav priekšrocību attiecībā uz Meldoniuma dihidrātu.

25 Pārsteidzošā kārtā mēs negaidīti atklājām, ka šajā ziņā izņēmums ir dažu farmaceitiski akceptējamo daudzbazisko skābju Meldoniuma sāļi, kas, kaut arī labi šķīst ūdenī, būtiski atšķiras ar to farmakodinamiskajām īpašībām no Meldoniuma dihidrāta.

Tas bija visai negaidīts atklājums, jo nav nekāda teorētiska pamatojuma tam, kāpēc varētu sagaidīt, ka Meldoniuma sāļiem, ja tie labi šķīst ūdenī, būtu jāatšķiras no Meldoniuma pēc to uzsūkšanās vai izvadīšanās ātruma.

5 Tomēr augšminēto sāļu vidū mums izdevās atklāt specifiskus Meldoniuma sāļus, kuru farmakokinētika un farmakodinamika atļauj tos lietot vienreiz dienā.

10 Šo sāļu iegūšanai var lietot sekojošus paņēmienus. Meldoniuma dihidrātu izšķīdina ūdenī vai citā piemērotā šķīdinātājā un tam pievieno ekvimolāru daudzumu skābes, kas izvēlēta no rindas, kas sastāv no galaktārskābes, pamoīkskābes, fumārskābes, fosforskābes, sērskābes, asparagīnskābes, citronskābes, pienskābes, maleīnskābes, skābeņskābes vai orotskābes (pēdējo ņem pusmolārā daudzumā) un maisa pie temperatūras no 20 līdz 50 grādiem pēc Celsija līdz izveidojas attiecīgā sāls. Otrajā tehnoloģiskajā stādijā Meldoniuma sāļus ietvaicē līdz sausam vai liofilizē, ja tas nepieciešams. Trešajā tehnoloģiskajā stādijā, ja nepieciešams, iegūtos sāļus pārkristalizē no piemērota šķīdinātāja.

15 Minētos sāļus var iegūt arī no Meldoniuma ražošanas pusprodukta – 3(2,2,2-trimetilhidrazīnīj)propionāta metil- vai etilēstera attiecīgajiem sāļiem, pirmajā tehnoloģiskajā stādijā tos sildot ūdens vai ūdens – spirta šķīdumos ar attiecīgajām skābēm un tālāk apstrādājot, izdalot un attīrot analogi pirmajam iegūšanas paņēmienam.

20 Sekojoši, bet nelimitējoši piemēri ilustrē dažu Meldoniuma sāļu iegūšanu atbilstoši šim izgudrojumam.

25 **Vispārējā sāļu iegūšanas metode no Meldoniuma dihidrāta.** Meldoniuma dihidrātu un skābi maisot izšķīdina nelielā daudzumā ūdens pie 40-50°C. Iegūto šķīdumu ietvaicē vakuumā pie 40-50°C. Iegūtajai masai (visbiežāk tas ir viskozs sīrups) pievieno acetonu vai acetonitrilu un saberž. Izkritušo kristālisko masu maisa acetonā vai acetonitrilā vairākas stundas, filtrē, mazgā ar acetonu vai acetonitrilu, žāvē vakuumā istabas temperatūrā.

Patentējamo izgudrojumu ilustrē, bet neierobežo sekojoši sāļu iegūšanas piemēri:

Meldoniuma orotāts (1:1). $T_{\text{kuš}}$ 211-214°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.56 (2H, t, CH_2COO^-); 3.29 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 6.18 (1H, s, $-\text{CH}=\text{}$). Atrasts, %: C 43.78; H 6.01; N 18.48. Aprēķināts, %: C 43.71; H 6.00; N 18.53.

5 **Meldoniuma fosfāts (1:1).** $T_{\text{kuš}}$ 158-160°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.60 (2H, t, CH_2COO^-); 3.31 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+). Atrasts, %: C 29.64; H 7.05; N 11.33. Aprēķināts, %: C 29.51; H 7.02; N 11.47.

Meldoniuma fumarāts (1:1). $T_{\text{kuš}}$ 140-142°C. ^1H NMR spektrs, δ , ppm: 2.57 (2H, t, CH_2); 3.29 (2H, t, CH_2); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 6.72 (2H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-$). Atrasts, %: C 45,46; H 6,94; N 10,72. Aprēķināts, %: C 45,80; H 6,92; N 10,68.

10 **Meldoniuma oksalāts (1:1).** $T_{\text{kuš}}$ 123-125°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.61 (2H, t, CH_2COO^-); 3.30 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+). Atrasts, %: C 40.86; H 6.82; N 11.78. Aprēķināts, %: C 40.68; H 6.83; N 11.86.

15 **Meldoniuma maleāts (1:1).** $T_{\text{kuš}}$ 98-100°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.60 (2H, t, CH_2COO^-); 3.31 (2H, t, NCH_2); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 6.35 (2H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-$). Atrasts, %: C 45.93; H 6.95; N 10.65. Aprēķināts, %: C 45.80; H 6.92; N 10.68.

Meldoniuma orotāts (2:1). $T_{\text{kuš}}$ 148-150°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.49 (4H, t, CH_2COO^-); 3.27 (4H, t, CH_2N); 3.35 (18H, s, Me_3N^+); 6.18 (1H, s, $-\text{CH}=\text{}$). Atrasts, %: C 42.34; H 7.45; N 17.41. Aprēķināts, %: C 42.14; H 7.49; N 17.35.

20 **Meldoniuma mukāts (galaktarāts; 2:1; $\times \text{H}_2\text{O}$).** $T_{\text{kuš}}$ 152-154°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.46 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2\text{COO}^-$); 3.26 (4H, t, $2 \times \text{NCH}_2$); 3.35 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$); 3.98 un 4.31 - divi zemas intensitātes singleti, mukskābes protoni. Atrasts, %: C 42.13; H 7.58; N 10.77. Aprēķināts, %: C 41.53; H 7.75; N 10.76.

25 **Meldoniuma pamoāts (1:1; $\times \text{H}_2\text{O}$).** Meldoniuma dihidrātu (5.46 g, 30 mmol) un pamojskābi (5.82 g, 15 mmol) sajauc ar ūdeni un acetonu (15 + 15 ml), iegūto suspensiju ietvaicē, atlikušajai viskozai masai pielej klāt 30-40 ml toluola,

saberž un atkārtoti ietvaicē. Ja atlikums nav pietiekami sauss, apstrādi ar toluolu atkārtoti. $T_{\text{kuš}}$ 128-133°C (sadal.). ^1H NMR spektrs (DMSO-d_6), δ , ppm: 2.41 (2H, t, CH_2COO^-); 3.14 (2H, t, CH_2N); 3.25 (9H, s, Me_3N^+); 4.75 (2H, s, $-\text{CH}_2-(\text{pam.})$); 7.12 (2H, t, H_{arom}); 7.26 (2H, td, H_{arom}); 7.77 (2H, d, H_{arom}); 8.18 (2H, d, H_{arom}); 8.35 (2H, s, H_{arom}). Atrasts, %: C 62,90; H 5,83; N 4,98. Aprēķināts, %: C 63,07; H 5,84; N 5,07

Meldoniuma sulfāts (2:1). $T_{\text{kuš}}$ 180-182°C (sadal.). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.60 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2\text{COO}^-$); 3.30 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2\text{N}$); 3.35 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$). Atrasts, %: C 37.08; H 7.73; N 14.29; S 8.20. Aprēķināts: C 36.91; H 7.74; N 14.35; S 8.21.

Meldoniuma dihloroacetāts (1:1). $T_{\text{kuš}}$ 86-88°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.61 (2H, t, CH_2COO^-); 3.31 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 6.05 (1H, s, $-\text{CHCl}_2$). Atrasts, %: C 35.13; H 5.85; N 10.10. Aprēķināts: C 34.92; H 5.86; N 10.18.

Meldoniuma mukāts (galaktarāts; 1:1). $T_{\text{kuš}}$ 152-154°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.47 (2H, t, CH_2COO^-); 3.26 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 3.71 and 3.98 - divi zemas intensitātes singleti, mazšķīstošas mukskābes protoni. Atrasts, %: C 40.22; H 6.75; N 7,75%. Aprēķināts, %: C 40,22; H 6,79; N 7,86

Meldoniuma fumarāts (2:1). $T_{\text{kuš}}$ 156-158°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.53 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2(\text{mildr.})$); 3.29 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2(\text{mildr.})$); 3.35 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$); 6.65 (2H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{fumārsk.})$). Atrasts, %: C 46.68; H 7.91; N 13.69. Aprēķināts, %: C 47.05; H 7.90; N 13.72.

Meldoniuma 2-aminoetānsulfonāts (taurāts; 1:1; $\times 1.5\text{H}_2\text{O}$). $T_{\text{kuš}}$ 190-193°C (ar sadal.). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.38 (2H, t, CH_2COO^-); 3.18-3.30 (4H, m, $\text{NCH}_2(\text{meld.}) + \text{CH}_2(\text{taur.})$); 3.34 (9H, s, Me_3N^+); 3.42 (2H, t, $\text{CH}_2(\text{taur.})$). Atrasts, %: C 32.40; H 8.16; N 13.98; S 10.60. Aprēķināts, %: C 32.21; H 8.11; N 14.08; S 10.75.

Meldoniuma maleāts (2:1). $T_{\text{kuš}}$ 104-106°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.54 (4H, t, CH_2COO^-); 3.30 (4H, t, CH_2N); 3.35 (18H, s, Me_3N^+); 6.42 (2H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-$). Atrasts, %: C 46.59; H 7.88; N 13.50. Aprēķināts: C 47.05; H 7.90; N 13.72. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 1.3595%;

Meldoniuma *L*-(+)-aspartāts (1:1; $\times 2\text{H}_2\text{O}$). $T_{\text{kuš}}$ 146-148°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.49 (2H, t, CH_2COO^-); 2.70-2.99 (2H, m, $\text{CH}_2(\text{asp.})$); 3.27 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 3.95 (1H, dd, CHNH_2). Atrasts, %: C 37.71; H 7.85; N 13.03. Aprēķināts, %: C 38.09; H 7.99; N 13.33.

5 **Meldoniuma kreatināts (1:1; $\times 3\text{H}_2\text{O}$).** $T_{\text{kuš}}$ 227-228°C (sadal.). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.38 (2H, t, CH_2COO^-); 3.03 (3H, s, $\text{NMe}(\text{kreatīns})$); 3.22 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 3.92 (2H, s, $\text{NCH}_2(\text{kreatīns})$).

10 **Meldoniuma sulfāts (1:1).** $T_{\text{kuš}}$ 98-100°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.62 (2H, t, CH_2COO^-); 3.31 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+). Atrasts, %: C 29.23; H 6.57; N 11.17; S 13.10. Aprēķināts: C 29.50; H 6.60; N 11.47; S 13.13.

Meldoniuma magnija sukcināts (1:1:1; $\times 2\text{H}_2\text{O}$). (sk. Meldoniuma-magnija tartrāts). $T_{\text{kuš}}$ 135-140°C (sadal.). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.39 (2H, t, CH_2COO^-); 2.46 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{dzintarsk.})$); 3.22 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+).

15 **Meldoniuma magnija citrāts (1:1:1; $\times 2\text{H}_2\text{O}$).** (sk. Meldoniuma-magnija tartrāts). $T_{\text{kuš}}$ 195-200°C (sadal.). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.48 (2H, t, CH_2COO^-); 2.75 (4H, dd, $2\times\text{CH}_2(\text{citr.})$); 3.26 (2H, t, CH_2N); 3.34 (9H, s, Me_3N^+). Atrasts, %: C 36.58; H 6.09; N 6.96.

20 Daudzi Meldoniuma sāļi to augstā higroskopiskuma dēļ pat pēc vairākkārtīgas apstrādes ar sausu acetonu un ilgstošas stāvēšanas aukstumā veido viskozas sīrupa vai stiklveida masas, piemēram:

Meldoniuma citrāts (1:1). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.56 (2H, t, CH_2COO^-); 2.85 (4H, dd, $2\times\text{CH}_2(\text{citr.})$); 3.28 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+).

25 **Meldoniuma citrāts (2:1).** ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.51 (4H, t, $2\times\text{CH}_2\text{COO}^-$); 2.81 (4H, dd, $2\times\text{CH}_2(\text{citr.})$); 3.26 (4H, t, $2\times\text{CH}_2\text{N}$); 3.35 (18H, s, $2\times\text{Me}_3\text{N}^+$).

Meldoniuma sukcināts (1:1). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.51 (2H, t, $\text{CH}_2(\text{meldon.})$); 2.60 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{dzintarskābe})$); 3.27 (2H, t, $\text{CH}_2(\text{meldon.})$); 3.35 (9H, s, Me_3N^+).

Meldoniuma sukcināts (2:1). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.47 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2(\text{meldon.})$); 2.59 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{dzintarskābe})$); 3.29 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2(\text{meldon.})$); 3.35 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$).

5 **Meldoniuma adipināts (2:1).** ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 1.55-1.70 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2(\text{adip.})$); 2.28-2.39 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2(\text{adip.})$); 2.45 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2(\text{meldon.})$); 3.24 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2(\text{meldon.})$); 3.34 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$).

Meldoniuma tartrāts (1:1). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.57 (2H, t, CH_2COO^-); 3.29 (2H, t, $\text{CH}_2(\text{meldon.})$); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 4.55 (2H, s, $\text{CH}(\text{vīnsk.})$).

10 **Meldoniuma laktāts (1:1).** ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 1.33-1.48 (3H, m, $\text{Me}(\text{piensk.})$); 2.50 (2H, t, CH_2COO^-); 3.26 (2H, t, $\text{CH}_2(\text{mildr.})$); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 4.21 (1H, kv, $\text{CH}(\text{piensk.})$).

15 Šis izgudrojums attiecas arī uz prolongētas iedarbības farmaceitiskajām kompozīcijām, kas kā aktīvo vielu satur vismaz vienu no izgudrojumā minētajiem Meldoniuma sāļiem un farmaceitiski akceptējamas cietās un (vai) šķidrās palīgvielas, kādas lieto zāļu formu izgatavošanā. Priekšroka tiek dota cietajām kompozīcijām, kuras ir piemērotas, lai izgatavotu orāli ievadāmas ārstnieciskās formas, kā arī sīrupiem un šķīdumiem, kas satur patentējamos sāļus un palīgvielas.

Piemēram, viena no iespējamām farmaceitiskajām kompozīcijām, kas ilustrē doto izgudrojumu, ir sekojoša kompozīcija tablešu ražošanai:

20	Meldoniuma prolongētas iedarbības sāls	
	atbilstoši izgudrojumam	mg 500
	Ciete	mg 20
	Talks	mg 10
	Ca-stearāts	mg 1
25	Kopā	mg 531

Kapsulu ražošanai piemērotas kompozīcijas sastāva ilustrācija ir sekojoša:

	Meldoniuma prolongētas iedarbības sāls	
	atbilstoši izgudrojumam	mg 500
30	Laktoze	mg 66

Ciete	mg 26
Talks	mg 7
Ca-stearāts	mg 3
Kopā	mg 602

5

Gadījumā, ja aktīvā(s) viela(s) tiek ievadītas injekciju veidā vai pilienu, sīrupa vai dzēriena veidā perorāli, farmaceitiskā kompozīcija satur Meldoniuma prolongētas iedarbības sāli pēc šī izgudrojuma pēc kopējā daudzuma 0,5 līdz 60% pēc svara un kādu no farmaceitiski pieļaujamiem šķīdinātājiem, piemēram - destilētu ūdeni, izotonisko, glikozes vai buferšķīdumu.

10

Gadījumā, kad aktīvā(s) viela(s) tiek ievadītas tabletēs, kapletēs, dražējās, granulās, pulveros vai kapsulās, tās satur Meldoniuma prolongētas iedarbības sāli pēc kopējā daudzuma no 0,5 līdz 5 gr tabletē, kapletē, dražejā, kapsulā vai vienā porcijā pulvera vai granulu.

15

20

25

30

IZGUDROJUMA FORMULA

1. 3-(2,2,2-Trimetilhidrazīnij)propionāta sāļi ar kopējo formulu:
 $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, kur X^- ir farmaceitiskai lietošanai piemērotas
5 skābes anjons, kas izvēlēts no grupas, kas sastāv no skābā orotāta, orotāta, skābā
fosfāta, skābā fumarāta, skābā oksalāta, skābā maleāta, galaktarāta un/vai
pamoāta, kas atšķiras no 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta dihidrāta ar to, ka
tie ir piemēroti vienreiz dienā ievadīšanas farmaceitisko kompozīciju ražošanai.
2. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir prolongētas iedarbības 3-(2,2,2-
10 trimetilhidrazīnij)propionāta skābais orotāts
3. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir prolongētas iedarbības 3-(2,2,2-
trimetilhidrazīnij)propionāta skābais fumarāts.
4. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir prolongētas iedarbības 3-(2,2,2-
trimetilhidrazīnij)propionāta skābais fosfāts.
- 15 5. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir prolongētas iedarbības 3-(2,2,2-
trimetilhidrazīnij)propionāta skābais oksalāts
6. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir prolongētas iedarbības 3-(2,2,2-
trimetilhidrazīnij)propionāta skābais maleāts
7. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir prolongētas iedarbības 3-(2,2,2-
20 trimetilhidrazīnij)propionāta skābais pamoāts
8. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir prolongētas iedarbības 3-(2,2,2-
trimetilhidrazīnij)propionāta orotāts
9. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir prolongētas iedarbības 3-(2,2,2-
trimetilhidrazīnij)propionāta galaktarāts
- 25 10. Sāļi ar kopējo formulu $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, kur X^- ir farmaceitiskai
lietošanai piemērotas skābes anjons, kas izvēlēts no grupas, kas sastāv no sulfāta,
dihloracetāta, skābā galaktarāta, fumarāta, taurāta, maleāta, skābā aspartāta,
kreatināta, skābā sulfāta, magnija sukcināta, skābā citrāta, citrāta, sukcināta,
skābā sukcināta, adipināta, skābā tartrāta

un laktāta, kas atšķiras no 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta dihidrāta ar paaugstinātu termisko izturību.

- 5 11. Farmaceitiska kompozīcija, kas atšķiras ar to, ka bez farmaceitiski pieļaujamām pildvielām un (vai) šķīdinātājiem tā kā darbīgo vielu satur vismaz vienu 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta prolongētas iedarbības sāli pēc punkta 1.-10. 0,5-95% pēc svara.
- 10 12. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 11, kas atšķiras ar to, ka tā paredzēta perorālai vai sublingvālai ievadīšanai un tai ir tabletes (ar vai bez pārklājuma), kapsulas, kapletes, daržejas, granulas, pulvera vai šķīduma forma, kura satur darbīgo vielu 0,1-5,0 gr pēc svara katrā tabletē, kapsulā, dražejā, granulu vai pulvera devā, vai arī tas ir 0,5-40% šķīdums vai sīrups perorālai ievadīšanai.
- 15 13. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 11 vai punkta 12, kas atšķiras ar to, ka farmaceitiski pieļaujamās pildvielas izvēlētas no vielu grupas, kas sastāv no stearīnskābes un tās sāļiem, laktozes, glikozes, saharozes, cietes, talka, augu eļļām, polietilēnglikoliem, mikrokristāliskās celulozes, aerosola, aromatizatoriem, garšvielām, krāsvielām, etilspirta un ūdens, kas ņemti atsevišķi vai lietoti kombinācijās.
- 20 14. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 1-10, kas atšķiras ar to, ka tā paredzēta parenterālai ievadīšanai un tai ir injekciju šķīduma forma, kas satur darbīgo vielu 5-40% pēc svara un farmaceitiski pieļaujamu šķīdinātāju.
- 25 15. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 14, kas atšķiras ar to, ka farmaceitiski pieļaujamais šķīdinātājs ir izvēlēts no šķīdinātāju grupas, kas satur destilētu ūdeni, izotonisko šķīdumu, buferšķīdumu vai glikozes šķīdumu, kas ņemti atsevišķi vai lietoti kombinācijās.
- 30 16. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 1-10, kas atšķiras ar to, ka tā paredzēta darbīgās vielas transkutānai ievadīšanai un tai ir ziedes, krēma, gela, emulsijas, šķīduma vai plākstera forma, kas satur darbīgo vielu 0,5-40 % pēc svara un farmaceitiski pieļaujamās pildvielas.
17. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 16, kas atšķiras ar to, ka farmaceitiski

pieļaujamas pildvielas ir izvēlētas no grupas, kas sastāv no ūdens, polietilēnglikoliem ar molmasu 400, 1500 un 4000, augu eļļām, taukiem, glicerīna, konservantiem, emulgatoriem, stabilizatoriem, poraina polimēra materiāla, dimetilsulfoksīda, spirta un ūdens, kas ņemti atsevišķi vai lietoti kombinācijās.

5 18. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 1-10, kas atšķiras ar to, ka tā paredzēta darbīgās vielas rektālai ievadišanai supozitoriju vai mikroklizmu veidā, kas satur darbīgo vielu 0,5-40% pēc svara un farmaceitiski pieļaujamas pildvielas.

10 19. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 18, kas atšķiras ar to, ka, farmaceitiski pieļaujamās pildvielas izvēlētas no grupas, kas sastāv no ūdens, polietilēnglikoliem ar molmasu 400, 1500 un 4000, augu eļļām, taukiem, glicerīna, ūdens, konservantiem, emulgatoriem un stabilizatoriem, kas ņemti atsevišķi vai lietoti kombinācijās.

15 20. Sāļu pēc punkta 1-10 iegūšanas paņēmieni, kas atšķiras ar to, ka patentējamās sāļus iegūst no 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta dihidrāta un attiecīgās farmaceitiski akceptējamās skābes, tos pie temperatūras no 20-50°C sajaucot minimāli iespējamā daudzumā piemērota šķīdinātāja, kas izvēlēts no polāro šķīdinātāju grupas, kas sastāv no ūdens, acetona vai dimetilsulfoksīda, un pēc reakcijas beigām produktu izdalot un attīrot ar pazīstamiem tehnoloģiskiem paņēmieniem.

20

25

30

KOPSAVILKUMS

Aprakstīti jauni 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta sāļi un to iegūšanas paņēmieni un farmaceitiskās kompozīcijas uz to bāzes. Sāļu kopējā formula ir $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, kur X^- ir skābes anjons ir izvēlēts no farmaceitiski akceptējamu skābju grupas. Īpaši piemēroti dažādu ārstniecisko formu ražošanā ir prolongētas iedarbības skābie fumārskābes, fosforskābes, orotskābes, skābeņskābes, maleīnskābes, pamoīkskābes 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta sāļi, kā arī 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta orotāts un galaktarāts. Izgudrojumā aprakstītas arī jaunas farmaceitiskas kompozīcijas, kas satur prolongētas iedarbības 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta sāļus orālai, parenterālai, subkutānai, transdermālai vai rektālai ievadīšanai.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.